

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041816**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.06

(51) Int. Cl. **C07K 16/28** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
201892071

(22) Дата подачи заявки
2017.03.13

(54) СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ БОЛЕЗНИ "ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА"

(31) **62/307,896**

(32) **2016.03.14**

(33) **US**

(43) **2019.03.29**

(86) **PCT/US2017/022065**

(87) **WO 2017/160699 2017.09.21**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**МИЛЛЕННИУМ
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
Сакс Джессика А., Форд Джон И. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-9806248
YNGVAR FLOISAND ET AL.: "Targeting Integrin $\alpha 4\beta 7$ -Expressing T-Cells in Steroid Refractory Intestinal GvHD", ASH MEETING 2015, BLOOD JOURNAL, vol. 126, 3 December 2015 (2015-12-03), page 3137, XP055379893, the whole document

WO-A1-2016144720
SHARON DUDLEY-BROWN ET AL.: "Methods Adherence and Long-Term IBD Value-Added Effectiveness (ALIVE): Effectiveness of a Patient Fulfillment Model in a Large Academic Center IBD Clinic", INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, CROHN'S AND COLITIS FOUNDATION'S NATIONAL AND CLINICAL RESEARCH CONFERENCE 2015, 1 March 2016 (2016-03-01), pages s30-s31, XP055412890, IBD, abstract

CHEN Y.-B. ET AL.: "Expression of $[\alpha 4\beta 7]$ Integrin on Memory CD8+ T-Cells Is Increased in Patients at Presentation of Acute Intestinal Graft-Vs-Host Disease", BIOLOGY OF BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION, vol. 18, no. 2, 1 February 2012 (2012-02-01), XP028883314, ISSN: 1083-8791, DOI: 10.1016/J.BBMT.2011.12.053, abstract

Y.-B. CHEN ET AL.: "Expression of $[\alpha 4\beta 7]$ integrin on memory CD8+ T cells at the presentation of acute intestinal GVHD", BONE MARROW TRANSPLANTATION, vol. 48, no. 4, 8 October 2012 (2012-10-08), pages 598-603, XP055412877, GB, ISSN: 0268-3369, DOI: 10.1038/bmt.2012.191. The whole document, in particular the conclusions

(57) Способ профилактики РТПХ у пациента-человека, включающий в себя введение пациенту, страдающему от РТПХ или подверженному риску РТПХ, гуманизированного антитела со специфичностью связывания с интегрином $\alpha 4\beta 7$ человека, причем пациенту-человеку проведена или будет проведена аллогенная трансплантация стволовых клеток, и при этом режим дозирования предотвращает, улучшает или устраняет РТПХ.

B1

041816

041816 B1

Перекрестные ссылки на родственные заявки

По заявке на данное изобретение испрашивается приоритет временной заявки США № 62/307,896, поданной 14 марта 2016 г. Содержание вышеупомянутой заявки включено в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме.

Уровень техники

Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток, такая как трансплантация кроветворных (гемопоэтических) стволовых клеток (алло-ТКСК), является важным терапевтическим подходом, который используется для лечения гематологических злокачественных расстройств и гематологических генетических заболеваний, но ее применение ограничено из-за серьезного осложнения болезни "трансплантат против хозяина" (РТПХ). РТПХ после алло-ТКСК является основной причиной заболеваемости и смертности. Риск РТПХ является переменным и зависит от факторов пациента, факторов донора, степени гистосовместимости между донором и реципиентом, режима кондиционирования и применяемой стратегии профилактики РТПХ. Кондиционирование пациента для алло-ТКСК делает возможным приживление донорских гемопоэтических клеток и включает в себя химиотерапию или облучение и проводится непосредственно перед трансплантацией. Целью кондиционирования является устранение болезни пациента до инфузии гемопоэтических стволовых клеток (HSC) и подавить иммунные реакции. Посттрансплантационный прогноз часто включает в себя острую и хроническую болезнь "трансплантат против хозяина", которая может угрожать жизни. У пациентов, получающих аллогенные гемопоэтические стволовые клетки после миелоаблативного кондиционирования, риск острой РТПХ 2-4 степени составляет приблизительно от 40 до 50%. Снижение РТПХ без вызывания значительной системной иммуносупрессии может улучшить общие результаты после алло-ТКСК.

РТПХ является результатом активации аллореактивных донорных лимфоцитов антигенами гистосовместимости на антигенпредставляющих клетках хозяина (АПК). Было высказано предположение, что микрофлора и эндотоксин кишечника оказывают решающее воздействие на активацию АПК и что этот процесс происходит в кишечно-ассоциированных лимфоидных тканях (GALT). Клинически, РТПХ можно уменьшить за счет применения стратегий истощения Т-клеток и дезактивации кишечника, подчеркнув соответствующие роли как Т-клеток, так и микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при развитии РТПХ. Было показано, что в клинической ТКСК экспрессия интегрина $\alpha 4\beta 7$ лимфоцитов человека достоверно возрастает у наивных Т-клеток и Т-клеток памяти у пациентов, у которых впоследствии развивалась острая РТПХ кишечника, по сравнению с пациентами, у которых развивалась острая РТПХ кожи или РТПХ отсутствует. Направленную миграцию Т-клеток к GALT и взаимодействие между $\alpha 4\beta 7$ и молекулой клеточной адгезии типа "адрессин" в слизистых оболочках 1 (MAdCAM-1) изучали на мышиных моделях острой РТПХ.

Риск РТПХ является переменным и зависит от факторов пациента, донорских факторов, степени гистосовместимости между донором и реципиентом, режима кондиционирования и стратегии профилактики РТПХ. У пациентов, получающих гемопоэтические стволовые клетки от несовместимого с реципиентом донора после миелоаблативного кондиционирования риск острого РТПХ 2, 3 или 4 степени составляет приблизительно от 40 до 50%. Пациенты, у которых развивается острая РТПХ, имеют повышенный риск развития нежелательных явлений, в том числе инфекций, связанных с иммуносупрессивными терапиями, в случае РТПХ и развития хронической РТПХ. Совокупная смертность, связанная с РТПХ и инфекцией, выше у пациентов после алло-ТКСК, уступающая только смерти, вызванной основной болезнью. Кроме того, прогноз для пациентов, которые не получают положительного клинического ответа после начальной терапии острой РТПХ, является плохим. Таким образом, сохраняется острая неудовлетворенная медицинская потребность в селективном иммунодепрессанте антитела анти- $\alpha 4\beta 7$ (например, ведолизумабе), который может быть применен для профилактики острой РТПХ.

Раскрытие сущности изобретения

Изобретение относится к профилактике болезни "трансплантат против хозяина" (БТПХ) с помощью антагониста интегрина $\alpha 4\beta 7$, таким как анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело, таким как гуманизованное анти антитело (например, ведолизумабом). В некоторых вариантах осуществления пациент имеет острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) или острый миелоидный лейкоз (ОМЛ).

РТПХ является основной причиной заболеваемости и смертности у пациентов, подвергающихся алло-ТКСК. Значительная смертность от РТПХ ограничивает применение ТКСК в качестве потенциально лечебной терапии в случае заболевания, например злокачественного заболевания. Снижение смертности, не связанной с рецидивами (например, от РТПХ и инфекции), может улучшить общее выживание после алло-ТКСК. Стероиды и другие системные иммунодепрессанты (такие как такролимус + краткосрочно метотрексат) представляют собой современный стандарт лечения (SOC), применяемый для профилактики и лечения РТПХ. Однако этот стандарт лечения может увеличивать риск инфекций, а также не является полностью эффективным. Иммуносупрессия, направленная на снижение вероятности развития РТПХ, также может снижать эффекты "трансплантат против опухоли" (ТпО). Таким образом, снижение вероятности развития РТПХ без системной иммуносупрессии, как описано в настоящем изобретении, может улучшить общие результаты при алло-ТКСК и, возможно, продлить и/или спасти жизни от этой

болезни.

После алло-ТКСК наивные Т-клетки в инокуляте гемопоэтических стволовых клеток (HSC), экспрессирующем низкие уровни $\alpha 4\beta 7$ интегрин, циркулируют для размещения пейеровых бляшек (ПБ) или брыжеечных лимфатических узлов (БЛУ), где они сталкиваются с кишечными микробными антигенами в контексте аллоантигенов и активируются. Эти активированные эффекторные Т-клетки повышающе регулируют $\alpha 4\beta 7$ интегрин, соседний по направлению к слизистой оболочке кишечника, посредством пути $\alpha 4\beta 7$ /MAdCAM-1, и вызывают повреждение слизистой оболочки кишечника. Взаимодействие между аллореактивными эффекторными Т-клетками, кишечными микробами и тканями слизистой оболочки кишечника приводит к высвобождению многочисленных медиаторов воспаления, создавая цепь положительной обратной связи. Комбинация экспансии аллореактивных Т-клеток, разрушения кишечных барьеров, ведущих к транслокации микробов и микробных стимулов, и системный цитокиновый шторм приводят к диффузным системным симптомам РТПХ.

Для профилактики РТПХ, не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией, считается, что настоящее изобретение блокирует первоначальную направленную миграцию Т-клеток в лимфоидные вторичные органы, например ПБ или БЛУ, путем вмешательства в путь $\alpha 4\beta 7$ /MAdCAM-1. Таким образом, настоящее изобретение подавляет и/или предотвращает развитие острой РТПХ. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает 50% сокращение кумулятивной инцидентности и тяжести острой РТПХ на день 100 и 25% снижение смертности через 1 год по сравнению с современным стандартом лечения (SOC). В другом варианте осуществления настоящее изобретение улучшает выживаемость без РТПХ в течение 6 месяцев и улучшает выживаемость без РТПХ и безрецидивную выживаемость через 1 год; обеспечивает улучшенную кумулятивную инцидентность и тяжесть острой РТПХ через 6 месяцев после ТКСК; улучшенную кумулятивную инцидентность хронической БТПХ, требующей иммуносупрессии в течение 12 месяцев; или улучшенную ВББР (выживаемость без РТПХ и рецидивов) по сравнению с SOC. В некоторых вариантах осуществления введение антагониста интегрин $\alpha 4\beta 7$, такого как анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело, приводит к снижению риска смертности на 5, 10, 15, 20, 25, 30%, например, от 40% до, например, 35 или 30% или менее риска смертности от острой РТПХ.

В одном аспекте изобретение относится к способу профилактики болезни "трансплантат против хозяина" (РТПХ), включающему стадию введения пациенту-человеку, подвергающемуся аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТКСК), гуманизованного антитела со специфичностью связывания с интегрином $\alpha 4\beta 7$ человека,

где гуманизованное антитело вводят пациенту в соответствии со следующим режимом дозирования:

а) начальная доза 75, 300, 450 или 600 мг гуманизованного антитела в виде внутривенной инфузии за день до алло-ТКСК;

б) после этого вторая последующая доза 75, 300, 450 или 600 мг гуманизованного антитела в виде внутривенной инфузии примерно через две недели после начальной дозы;

с) после этого третья последующая доза 75, 300, 450 или 600 мг гуманизованного антитела в виде внутривенной инфузии примерно через шесть недель после начальной дозы,

необязательно, при этом режим дозирования приводит к РТПХ II степени, РТПХ I степени или отсутствию РТПХ,

причем гуманизованное антитело содержит антигенсвязывающую область нечеловеческого происхождения и по меньшей мере часть антитела человеческого происхождения, при этом гуманизованное антитело имеет связывающую специфичность с комплексом $\alpha 4\beta 7$,

где антигенсвязывающая область содержит

CDR легкой цепи: SEQ ID NO: 7 (CDR1), SEQ ID NO: 8 (CDR2) и SEQ ID NO: 9 (CDR3) и

CDR тяжелой цепи: SEQ ID NO: 4 (CDR1), SEQ ID NO: 5 (CDR2) и SEQ ID NO: 6 (CDR3).

В другом аспекте изобретение относится к способу снижения частоты острой болезни "трансплантат против хозяина" (РТПХ), включающему стадию введения пациенту, который является человеком, подвергающемуся аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТКСК), гуманизованного антитела со специфичностью связывания с интегрином $\alpha 4\beta 7$ человека, причем гуманизованное антитело вводят пациенту в соответствии со следующим режимом дозирования:

а) начальная доза 75, 300, 450 или 600 мг гуманизованного антитела в виде внутривенной инфузии за день до алло-ТКСК;

б) после этого вторая последующая доза 300 мг гуманизованного антитела в виде внутривенной инфузии примерно через две недели после начальной дозы;

с) после этого третья последующая доза 300 мг гуманизованного антитела в виде внутривенной инфузии примерно через шесть недель после начальной дозы,

при этом гуманизованное антитело содержит антигенсвязывающую область нечеловеческого происхождения и по меньшей мере часть антитела человеческого происхождения,

где гуманизованное антитело имеет связывающую специфичность с комплексом $\alpha 4\beta 7$,

причем антигенсвязывающая область содержит

CDR легкой цепи: SEQ ID NO: 7 (CDR1), SEQ ID NO: 8 (CDR2) и SEQ ID NO: 9 (CDR3) и
CDR тяжелой цепи: SEQ ID NO: 4 (CDR1), SEQ ID NO: 5 (CDR2) и SEQ ID NO: 6 (CDR3).

В некоторых вариантах осуществления снижение частоты острой РТПХ приводит к РТПХ I или II степени по модифицированному критерию Глаксберга или БТПХ сходной степени тяжести в другой системе подсчета баллов или отсутствию РТПХ. В других вариантах осуществления снижение частоты острой РТПХ составляет 50% уменьшения кумулятивной инцидентности и тяжести II-IV степени или III-IV степени острой РТПХ на день 100 по сравнению с лечением только метотрексатом и ингибитором кальциневрина. В других вариантах осуществления снижение частоты острой болезни "трансплантат против хозяина" (РТПХ) представляет собой снижение смертности через 1 год по сравнению с лечением только метотрексатом и ингибитором кальциневрина.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения пациента, страдающего злокачественным новообразованием или доброкачественным гематологическим, иммунологическим заболеванием или аутоиммунным заболеванием, включающему стадию:

a) кондиционирование иммунной системы пациента для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток;

b) введение гуманизованного антитела, обладающего специфичностью связывания с интегрином $\alpha 4\beta 7$ человека;

c) ожидание в течение не менее 12 ч;

d) введение аллогенных гемопоэтических стволовых клеток;

e) ожидание в течение 13 дней, затем введения второй дозы гуманизованного антитела со специфичностью связывания с интегрином $\alpha 4\beta 7$ человека; и

f) ожидание в течение четырех недель, затем введения третьей дозы гуманизованного антитела со специфичностью связывания с интегрином $\alpha 4\beta 7$ человека.

В другом аспекте изобретение относится к способу подавления иммунного ответа у больного злокачественным новообразованием, включающему стадию введения пациенту, который является человеком, подвергающемуся аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТКСК), гуманизованного антитела со специфичностью связывания с интегрином $\alpha 4\beta 7$ человека,

причем гуманизованное антитело вводят пациенту в соответствии со следующим режимом дозирования:

a) начальная доза 75, 300, 450 или 600 мг гуманизованного антитела в виде внутривенной инфузии за день до алло-ТКСК;

b) после этого вторая последующая доза 300 мг гуманизованного антитела в виде внутривенной инфузии примерно через две недели после начальной дозы;

c) после этого третья последующая доза 300 мг гуманизованного антитела в виде внутривенной инфузии примерно через шесть недель после начальной дозы,

причем гуманизованное антитело дополнительно содержит антигенсвязывающую область нечеловеческого происхождения и по меньшей мере часть антитела человеческого происхождения, при этом гуманизованное антитело имеет связывающую специфичность с комплексом $\alpha 4\beta 7$,

причем антигенсвязывающая область содержит

CDR легкой цепи: SEQ ID NO: 7 (CDR1), SEQ ID NO: 8 (CDR2) и SEQ ID NO: 9 (CDR3) и

CDR тяжелой цепи: SEQ ID NO: 4 (CDR1), SEQ ID NO: 5 (CDR2) и SEQ ID NO: 6 (CDR3).

Гуманизованное антитело может иметь последовательность варьирующей области тяжелой цепи с аминокислотами 20-140 последовательности SEQ ID NO: 1.

Гуманизованное антитело может иметь последовательность варьирующей области легкой цепи с аминокислотами 20-131 последовательности SEQ ID NO: 2.

Гуманизованное антитело может иметь тяжелую цепь, содержащую аминокислоты от 20 до 470 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, содержащую аминокислоты от 20 до 238 из SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления гуманизованное антитело представляет собой ведолизумаб.

В еще одном аспекте изобретение относится к способу лечения пациента, которому проводится трансплантация, причем пациент, которому проводится трансплантация является реципиентом инфузии аллогенных гемопоэтических клеток, в том числе введения антагониста анти- $\alpha 4\beta 7$. В некоторых вариантах осуществления антагонист интегрин $\alpha 4\beta 7$ представляет собой анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело. В некоторых вариантах осуществления анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело представляет собой гуманизованное антитело.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет собой схему, иллюстрирующую обзор плана клинического исследования в течение дней от -1 до +50. Алло-ТКСК происходит в день 0. Ведолизумаб вводят за день до алло-ТКСК (день -1) и в дни +13 и +42 после алло-ТКСК.

Фиг. 2 иллюстрирует, каким образом блокирование взаимодействия $\alpha 4\beta 7$ /MAdCAM-1 в GALT и БЛУ может уменьшать образование аллореактивных Т-клеток памяти и их последующий вход в кишечник, тем самым снижая частоту РТПХ.

Фиг. 3 представляет собой график, показывающий смоделированные и наблюдаемые ФК данные у

трех пациентов. Смоделированные ФК данные показаны областью между зубчатыми линиями (2,5 и 97,5 перцентилья смоделированных данных), штриховая черная линия без точек представляет собой медиану смоделированных данных, точки и линии представляют собой отдельные наблюдаемые данные, нанесенные с применением номинального времени, а горизонтальная пунктирная линия представляет НПКО 0,2 мкг/мл.

Осуществление изобретения

Настоящее изобретение относится к способу лечения болезни посредством профилактики РТПХ. Способ включает введение антагониста интегрина $\alpha 4\beta 7$, такого как анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело, пациенту, подвергающемуся аллогенной трансплантации гематопоэтических клеток, такой как аллогенный трансплантат гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТКСК). В некоторых вариантах осуществления заболевания, перенесенное пациентом, представляет собой злокачественное новообразование, например гематологическое злокачественное новообразование (такое как лейкоз, лимфома, миелома или миелодиспластический синдром). В других вариантах осуществления заболевание, перенесенное пациентом, характеризуется доброкачественным гематологическим или иммунологическим дефектом (таким как синдром недостаточности костного мозга, гемоглобинопатия или ТКИД). В одном аспекте пациент, которому проводится трансплантация, подвергается кондиционированию, например, подвергается процессу подготовки организма для приема трансплантата. В некоторых вариантах осуществления кондиционирование представляет собой миелоаблативное кондиционирование ("миелокондиционирование") или кондиционирование сниженной интенсивности (КСИ), например менее 10, 20, 30, 40, 20-40, 30-50 или менее 50% средств, применяемых при миелоаблативном кондиционировании. В некоторых вариантах осуществления кондиционирование является химически индуцированным, например с помощью циклофосфида и/или бусульфана и/или флударабина, радиационноиндуцированным, например путем тотального облучения тела, или индуцированным комбинацией химической обработки и излучения, таких как циклофосфамид и тотальное облучение тела.

В одном аспекте пациенту, например пациенту, которому проводится трансплантация, вводят аллогенные гемопоэтические клетки, например, в виде инфузии. В некоторых вариантах осуществления аллогенные гемопоэтические клетки представляют собой аллогенные гемопоэтические стволовые клетки, т.е. пациент получает аллогенный гематопоэтический трансплантат стволовых клеток (алло-ТКСК). В некоторых вариантах осуществления аллогенные гемопоэтические клетки являются аллогенными лейкоцитарными клетками. В некоторых вариантах осуществления аллогенные лейкоцитарные клетки содержат лимфоциты, например Т-лимфоциты. В некоторых вариантах осуществления аллогенные лейкоцитарные клетки содержат лимфоциты, экспрессирующие химерный антигенный рецептор. В некоторых вариантах осуществления аллогенные лейкоцитарные клетки содержат натуральные клетки-киллеры. В некоторых вариантах осуществления аллогенные лейкоцитарные клетки включают в себя цитотоксические Т-лимфоциты, например Т-клетки, экспрессирующие CD8. В некоторых вариантах осуществления аллогенные лейкоцитарные клетки состоят по меньшей мере из 30, 40, 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% лимфоцитов. В некоторых вариантах осуществления аллогенные лейкоцитарные клетки состоят по меньшей мере из 30, 40, 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% Т-лимфоцитов. В некоторых вариантах осуществления аллогенные гемопоэтические клетки имеют одну или несколько рекомбинантных модификаций, известных в данной области техники, для контроля их поведения у пациента.

В некоторых вариантах осуществления антагонист $\alpha 4\beta 7$, такой как анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело, предотвращает болезнь "трансплантат против хозяина" (БТПХ). В некоторых вариантах осуществления антагонист $\alpha 4\beta 7$, такой как анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело, не предотвращает активность трансплантата против хозяина. В некоторых вариантах осуществления трансплантированные клетки пересаживают с толерантностью к тканям пациента. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способам профилактики болезни "трансплантат против хозяина" (РТПХ) путем введения антитела анти- $\alpha 4\beta 7$ пациенту, подвергавшемуся алло-ТКСК. В некоторых вариантах осуществления антагонист $\alpha 4\beta 7$ вводят пациенту перед получением гематопоэтических клеток, таких как аллогенные гемопоэтические стволовые клетки, и дополнительно предлагают во время приживления гемопоэтических клеток и, тем самым, предотвращают БТПХ. В других вариантах осуществления антагонист $\alpha 4\beta 7$ вводят пациенту вскоре после этого, например до семи дней после приема гемопоэтических клеток. В некоторых вариантах осуществления анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело представляет собой гуманизованное антитело, например гуманизованное антитело с эпитопической специфичностью моноклонального антитела Act-1 мыши. В некоторых вариантах осуществления анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело представляет собой ведолизумаб.

Гематопоэтические клетки, например стволовые клетки, могут быть получены из костного мозга или из крови (например, периферической крови или пуповинной крови) от "чужого" донора, т.е. аллогенного. В некоторых вариантах осуществления гемопоэтические клетки, например стволовые клетки, могут быть обработаны перед инфузией, например обогащены или обеднены некоторыми клетками путем отбора антител или другим механизмом, расширенным *in vitro*, или подвергаются редактированию генома или генной терапии. Примеры композиций гемопоэтических клеток, которые обогащены или истощены для инфузии, включают клетки, которые могут быть собраны, например, путем отрицательного

отбора, например отделением лейкоцитов от эритроцитов (например, дифференциальным центрифугированием через плотный раствор сахара или раствор полимера (например, раствор FICOLL® (подразделение Amersham Biosciences компании GE healthcare, Пискатауэй, Нью-джерси) или раствор HISTOPAQUE®-1077, Sigma-Aldrich Biotechnology LP и Sigma-Aldrich Co., Сент-Луис, Миссури)), и/или путем положительного отбора связывания клеток со средством селекции (например, реагентом, который связывается с маркером В-клеток, таким как CD19 или CD20, с миелоидным маркером-предшественником, таким как CD34, CD38, CD117, CD138, CD133 или ZAP70, или с маркером Т-клеток, таким как CD2, CD3, CD4, CD5 или CD8 для прямой изоляции (например, применение магнитного поля к растворам клеток, содержащим магнитные гранулы (например, от Miltenyi Biotec, Оберн, Калифорния) или другие гранулы, например, на колонке (R&D Systems, Миннеаполис, Миннесота), которые связываются с клеточными маркерами) или сортировкой флуоресцентно-активированных клеток). В одном варианте осуществления дифференциальное центрифугирование концентрирует слой клеток, содержащий лейкоциты.

В некоторых вариантах осуществления пациент страдает таким заболеванием, как злокачественное новообразование или доброкачественное заболевание. В некоторых вариантах осуществления пациент страдает лейкозом, например острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) или острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). В некоторых вариантах осуществления пациент имеет миелодиспластическое или миелопролиферативное заболевание. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет лимфому, такую как неходжкинская лимфома или лимфома Ходжкина. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет доброкачественное гематологическое расстройство, такое как гемоглобинопатия, например серповидно-клеточная анемия или талассемия, синдром недостаточности костного мозга, например апластическая анемия, анемия Фанкони или другие синдромы недостаточности костного мозга, иммунное заболевание, такое как тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД), или аутоиммунное заболевание, такое как диабет. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет расстройство, которое лечится с помощью трансплантации органов, такое как склерозирующий холангит, цирроз печени или гемохроматоз (например, в случае трансплантации печени); застойная болезнь сердца, дилатационная коронарная миопатия или тяжелая коронарная болезнь сердца (например, в случае трансплантации сердца); кистозный фиброз, хроническое обструктивное заболевание легких или легочный фиброз (например, в случае трансплантации легких) или диабет, поликистозное заболевание почек, системная красная волчанка или фокальный сегментный гломерулосклероз (например, в случае трансплантации почки). В некоторых вариантах осуществления пациент получает две трансплантации, например трансплантацию гемопоэтических клеток, например, с целью индукции толерантности и трансплантацию паренхиматозных органов, например трансплантацию печени, сердца, легкого или почки.

В другом примере пациент получает две трансплантации, первую, алло-ТКСК, и вторую, аллогенных Т-клеток посредством инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ). В этом примере существует потенциал для развития острой РТПХ в обеих процедурах трансплантации, и, таким образом, введение пациенту антагониста интегрин $\alpha 4\beta 7$, такого как анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело, может быть полезно в случае обеих трансплантаций.

Острая болезнь "трансплантат против хозяина" характеризуется повреждением тканей, таких как печень, кожа (сыпь), желудочно-кишечный тракт и другая слизистая оболочка, вызванным аллореактивными иммунными клетками, такими как Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления аутореактивные иммунные клетки могут вызывать острую болезнь "трансплантат против хозяина". Иммунные клетки могут стать реакционноспособными вследствие инфузии гемопоэтических клеток или активироваться при распознавании сигналов в тканях пациента, например пациента, которому проводится трансплантация. Сигналы, распознаваемые аллореактивными гемопоэтическими клетками или аутореактивными иммунными клетками, могут индуцироваться вследствие режима кондиционирования или вследствие синдрома лизиса опухоли, например в результате активности ТПО. Профилактика РТПХ может быть результатом длительной блокады $\alpha 4\beta 7$, начиная с момента инфузии гемопоэтических клеток, например гемопоэтических стволовых клеток. Профилактическое введение ведолизумаба пациентам, подвергающимся алло-ТКСК, может предотвратить направленную миграцию аллореактивных Т-клеток к GALT (например, пятна Пейера) или брыжеечным лимфатическим узлам и слизистой оболочке ЖКТ, тем самым предотвращая развитие острой РТПХ. Устойчивая блокада $\alpha 4\beta 7$ может дополнительно предотвращать РТПХ во время приживания кроветворных клеток, например, для блокирования аутореактивных иммунных клеток. Антитело анти- $\alpha 4\beta 7$ предоставляют в дозе, достаточной для достижения устойчивого насыщения рецепторов в течение первых 100 дней после алло-ТКСК, периода времени, в течение которого проявляется подавляющее большинство острых РТПХ. Острая РТПХ III-IV степени или индекса C-D является фактором риска развития хронической РТПХ, поэтому терапия, которая может предотвратить острую РТПХ, может снизить риск развития хронической РТПХ (Flowers M.E.D. et al. Blood, 2011 Mar 17, 117(11):3214-19).

В одном из аспектов изобретение относится к антагонисту интегрин $\alpha 4\beta 7$ (например, ведолизумабу) для применения в профилактике РТПХ. Ожидается, что, в отличие от здоровых субъектов, у пациен-

тов, подвергающихся режиму кондиционирования, например миелоаблативному или кондиционированию сниженной интенсивности, с последующей трансплантацией гематопозитических клеток, например алло-ТКСК, заметно изменяются популяции Т-клеток с переменной экспрессией интегрина $\alpha 4\beta 7$ в период после трансплантации. Например, приживление HSC включает в себя хоминг пересаживаемых HSC в костный мозг, созревание и хоминг донорных лимфоцитов в лимфоидные вторичные органы и другие ткани, вызывающие высокую восприимчивость пациента к инфекции, в то время как происходит приживление. Системные лечения, например введение иммунодепрессантов (таких как кортикостероиды, циклоспорин, метотрексат и микофенолят мофетил, а также терапии антителами, такими как алемтузумаб, терапии с помощью анти-тимоцитарного глобулина или ритуксимаба и анти-TNF), применяемые для борьбы с aberrантной активацией лимфоцитов, могут влиять на приживление и ответ на трансплантат или болезнь, например злокачественное новообразование или доброкачественное гематологическое расстройство. Селективные по отношению к кишечнику терапии (такие как антителом анти- $\alpha 4\beta 7$) дают возможность снизить образование и хоминг аллореактивных специфических по отношению к кишечнику лимфоцитов в этой ситуации при потенциальном сохранении эффекта ТПО трансплантата.

Определения

Термин "фармацевтическая композиция" относится к препарату, который содержит антагонист $\alpha 4\beta 7$, такой как анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело, в такой форме, чтобы обеспечить эффективную биологическую активность антитела, и который не содержит дополнительных компонентов, которые являются неприемлемо токсичными по отношению к субъекту, которому может быть введена эта композиция.

Молекула клеточной поверхности, "интегрин $\alpha 4\beta 7$ " или " $\alpha 4\beta 7$ " представляет собой гетеродимер цепи α_4 (CD49D, ITGA4) и цепи β_7 (ITGB7). Каждая цепь может образовывать гетеродимер с альтернативной цепью интегрина, чтобы образовать $\alpha_4\beta_1$ или $\alpha_E\beta_7$. Гены α_4 и β_7 человека (учетные номера RefSeq в GenBank (National Center for Biotechnology Information, Бетезда, Мэриленд) NM_000885 и NM_000889 соответственно) экспрессируются В- и Т-лимфоцитами, в частности лимфоцитами памяти CD4⁺. Типичный для многих интегринов, $\alpha 4\beta 7$ существует либо в состоянии покоя, либо в активированном состоянии. Лиганды для $\alpha 4\beta 7$ включают в себя молекулу адгезии сосудистого эндотелия (МАСЭ), фибронектин и молекулу типа "адрессин" в слизистых оболочках (MAdCAM (например, MAdCAM-1)).

"Антагонист $\alpha 4\beta 7$ " представляет собой молекулу, которая вызывает антагонизм, уменьшает или ингибирует функцию интегрин $\alpha 4\beta 7$. Такой антагонист может вызывать антагонизм взаимодействия интегрин $\alpha 4\beta 7$ с одним или несколькими его лигандами. Антагонист $\alpha 4\beta 7$ может связывать либо цепь гетеродимера, либо комплекс, требующий обеих цепей интегрин $\alpha 4\beta 7$, или он может связывать такой лиганд, как MAdCAM. Антагонист $\alpha 4\beta 7$ может представлять собой антитело, которое выполняет такую связывающую функцию, как анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело-интегрин или "анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело". В некоторых вариантах осуществления антагонист $\alpha 4\beta 7$, такой как анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело, имеет "специфичность связывания с комплексом $\alpha 4\beta 7$ " и связывается с $\alpha 4\beta 7$, но не с $\alpha 4\beta 1$ или $\alpha E\beta 7$.

Термин "антитело" или "антитела" в настоящем документе используют в самом широком смысле и конкретно охватывает полноразмерные антитела, пептид(ы) антитела или иммуноглобулин(ы), моноклональные антитела, химерные антитела (в том числе прииматизированные антитела), поликлональные антитела, антитела человека, гуманизированные антитела и антитела от не относящихся к человеку видов, полученные из последовательности иммуноглобулина зародышевой линии человека, трансдуцированные в нечеловеческие виды, например мыши, овцы, курицы или козы, рекомбинантные антигенсвязывающие формы, такие как моно- и антитела, мультиспецифические антитела (например, биспецифические антитела), образованные из по меньшей мере двух полноразмерных антител (например, каждая часть, содержащая антигенсвязывающую область антитела к другому антигену или эпитопу) и отдельные антигенсвязывающие фрагменты любого из вышеуказанных, например, антитела или антитела, из которого он получен, в том числе dAbs, Fv, scFv, Fab, F(ab)₂, Fab'.

Термин "моноклональное антитело", используемый в настоящем документе, относится к антителу, полученному из популяции по существу гомогенных антител, например индивидуальные антитела, содержащие популяцию, являются идентичными и/или связывают один и тот же эпитоп. Определение "моноклональное" указывает на характер антитела, полученного, по существу, из гомогенной популяции антител, и не должно быть истолковано как требующее получения антитела каким-либо конкретным способом.

"Антигенсвязывающие фрагменты" антитела предпочтительно включают по меньшей мере переменные области тяжелых и/или легких цепей антитела анти- $\alpha 4\beta 7$. Например, антигенсвязывающий фрагмент ведолизумаба может содержать аминокислотные остатки 20-131 гуманизированной последовательности легкой цепи SEQ ID NO: 2 и аминокислотных остатков 20-140 последовательности гуманизированной тяжелой цепи SEQ ID NO: 1. Примеры таких антигенсвязывающих фрагментов включают фрагменты Fab, фрагменты Fab', фрагменты Fv, фрагменты scFv и F(ab)₂. Антигенсвязывающие фрагменты антитела могут быть получены ферментативным расщеплением или путем рекомбинантных методов. Например, расщепление папаина или пепсина может быть применено для образования фрагментов Fab или F(ab)₂ соответственно. Антитела также могут быть получены в различных усеченных

формах с применением генов антитела, в которых один или более стоп-кодонов были введены перед природным стоп-сайтом. Например, рекомбинантная конструкция, кодирующая тяжелую цепь фрагмента F(ab')₂, может быть сконструирована таким образом, чтобы включать последовательности ДНК, кодирующие домен СН₁ и шарнирную область тяжелой цепи. В одном аспекте антигенсвязывающие фрагменты ингибируют связывание интегрина $\alpha 4\beta 7$ с одним или более его лигандами (например, молекулой типа "адрессин" в слизистых оболочках MAdCAM (например, MAdCAM-1), фибронектином).

"Терапевтическое моноклональное антитело" представляет собой антитело, применяемое для терапии человека. Терапевтические моноклональные антитела, описанные в данном документе, включают антитела анти- $\alpha 4\beta 7$.

"Эффекторные функции" антитела относятся к той биологической активности, которая относится к области Fc (области Fc нативной последовательности или области Fc варианта аминокислотной последовательности) антитела. Примеры эффекторных функций антитела включают связывание C1q; комплементзависимую цитотоксичность; связывание рецептора Fc; антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC); фагоцитоз; супрессирующий эффект рецептора клеточной поверхности (например, В-клеточный рецептор, BCR) и т.п. Для оценки активности ADCC представляющей интерес молекулы могут быть осуществлен *in vitro* анализ ADCC, такой как те, которые описаны в патентах США № 5500362 или 5821337.

В зависимости от аминокислотной последовательности константного домена их тяжелых цепей полноразмерные антитела могут быть определены в разные "классы". Существует пять основных классов полноразмерных антител: IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, и некоторые из них могут быть дополнительно разделены на "подклассы" (изоотипы), например IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA и IgA2. Константные домены тяжелой цепи, соответствующие различным классам антител, называют α , δ , ϵ , γ и μ соответственно. Структуры субъединиц и трехмерные конфигурации различных классов антител хорошо известны.

"Легкие цепи" антител любых видов позвоночных могут быть отнесены к одному из двух четко различимых типов, называемых каппа (κ) и лямбда (λ), на основе аминокислотных последовательностей их константных доменов.

Термин "гипервариабельная область" при применении в данном документе, относится к аминокислотным остаткам антитела, которые ответственны за связывание антигена. Гипервариабельная область обычно содержит аминокислотные остатки из "области, определяющей комплементарность" или "CDR" (например, остатки 24-34 (L1), 50-56 (L2) и 89-97 (L3) в вариабельном домене легкой цепи и 31-35 (H1), 50-65 (H2) и 95-102 (H3) в тяжелой цепи вариабельного домена; Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)) и/или остатки из "гипервариабельной петли" (например, остатки 26-32 (L1), 50-52 (L2) и 91-96 (L3) в легкой цепи вариабельного домена и 26-32 (H1), 53-55 (H2) и 96-101 (H3) в тяжелой цепи вариабельного домена; Chothia and Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)). "Каркасная область" или остатки "FR", как определено в настоящем документе, представляют собой остатки гипервариабельной области, отличные от остатков вариабельного домена. Гипервариабельная область или их CDR могут быть перенесены из одной цепи антитела в другой или в другой белок, чтобы придать антигенсвязывающую специфичность полученному (составному) антителу или связывающему белку.

"Гуманизированные" формы не относящихся к человеку видов (например, грызунов) антител представляют собой химерные антитела, которые содержат минимальную последовательность, полученную из иммуноглобулина, не принадлежащего к человеческому роду. По большей части, гуманизированные антитела представляют собой иммуноглобулины человека (антитело реципиента), в которых остатки из гипервариабельной области реципиента заменены остатками из гипервариабельной области, не относящихся к человеку видов (антитело донора), таких как мышь, крыса, кролик или примат, имеющих желаемую специфичность, аффинность и способность. В некоторых случаях остатки каркасной области (КО) антитела человека заменены соответствующими остатками, не относящихся к человеку видов. Кроме того, гуманизированные антитела могут содержать остатки, которые не встречаются в антителе реципиента или в антителе донора. Эти изменения сделаны для улучшения производительности антител в дальнейшем. Для получения дополнительной информации, см. Jones et al., Nature, 321:522-525 (1986); Riechmann et al., Nature, 332:323-329 (1988); и Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992).

Антитело "с созревшей аффинностью" имеет одно или более изменений в одной или более гипервариабельных областях, что приводит к улучшению сродства антитела к антигену по сравнению с исходным антителом, которое не обладает этими изменениями. В одном аспекте антитело с созревшей аффинностью будет иметь наномолярные или даже пикомолярные аффинности к целевому антигену. Антитела с созревшей аффинностью получают способами, известными в данной области техники. Marks et al. Bio/Technology, 10:779-783 (1992) описывает созревание аффинности путем перестановки доменов VH и VL. Случайный мутагенез CDR и/или каркасные остатки описаны у: Barbas et al. Proc Nat. Acad. Sci. USA, 91:3809-3813 (1994); Schier et al. Gene, 169:147-155 (1995); Yelton et al. J. Immunol. 155:1994-2004 (1995); Jackson et al., J. Immunol. 154 (7):3310-9 (1995); и Hawkins et al., J. Mol. Biol. 226:889-896 (1992).

"Выделенным" антителом является такое, которое было идентифицировано и отделено и/или извле-

чено из компонента его естественной среды. В некоторых вариантах осуществления антитело будет очищаться (1) до более чем 95 мас.% белка, что определяют способом Лоури; и, альтернативно, более 99 мас.% (2) до степени, достаточной для получения по меньшей мере 15 остатков N-концевой или внутренней аминокислотной последовательности с применением секвенатора с вращающимся стаканом; или (3) до гомогенности с помощью ДНС-ПААГ в восстанавливающих или не восстанавливающих условиях с применением кумасси синего или серебряного пятна. Выделенное антитело включает в себя антитело *in situ* в рекомбинантных клетках, поскольку по меньшей мере один компонент природной среды антитела будет отсутствовать. Обычно, однако, выделенное антитело будет получено с помощью по меньшей мере одного этапа очистки.

"Рак" или "опухоль" включают любой злокачественный или неопластический рост у пациента, в том числе начальную опухоль и любые метастазы. Рак может быть гематологическим или опухолью солидного типа. Гематологические опухоли включают опухоли гематологического происхождения, в том числе, например, миеломы (например, множественную миелому), лейкоз (например, синдром Вальденстрема, хронический лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, гранулоцитарный лейкоз, моноцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, другие лейкозы), лимфомы (например, В-клеточные лимфомы, такие как диффузная В-крупноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома, лимфома мантийных клеток, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, плазмоцитома или ретикулоцитарная саркома) и миелопролиферативные новообразования, такие как миелодиспластический синдром, тромбоцитемия, полицитемия или миелофиброз. Сплошные опухоли могут возникать в органах и включают такие виды рака, как кожи, легких, головного мозга, молочной железы, предстательной железы, яичники, толстой кишки, почки, поджелудочной железы, печени, пищевода, желудка, кишечника, мочевого пузыря, матки, шейки матки, яичников, надпочечников и т.д. Как применяют в настоящем документе, раковые клетки, в том числе опухолевые клетки, относятся к клеткам, которые делятся с ненормальной (увеличенной) скоростью или чей контроль роста или выживания отличается от клеток той же ткани, где возникает или живет раковая клетка. Раковые клетки включают, но без ограничения этим, клетки в карциномах, саркомах, миеломах, лейкозах, лимфомах и опухолях нервной системы, в том числе глиому, менингому, медуллобластоме, шванному или эпидимому.

"Лечение" относится к терапевтическому лечению. Те, кто нуждается в лечении, включают тех, кто уже заболел. Следовательно, пациент, например человек, подлежащий лечению в данном случае, может быть диагностирован как страдающий от заболевания, такого как злокачественное новообразование или доброкачественное гематологическое заболевание, или страдающий от режима кондиционирования. В качестве альтернативы пациент может не иметь РТПХ, но является пациентом, которому проводится трансплантация, например пациентом, подвергающимся кондиционированию для аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток, кандидатом для или пациентом, который подвергается аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток, например алло-ТКСК, или тем, кто подвергался аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток, например алло-ТКСК, недавно, например, в течение предыдущих пяти месяцев. Кроме того, или, альтернативно, пациент может планировать получать аллогенные Т-клетки посредством инфузии донорского лейкоцита (ИДЛ), например, после алло-ТКСК. Термины "пациент" и "субъект" применяют в настоящем документе взаимозаменяемо.

"Профилактика" относится к лечению, которое приводит к отсутствию или уменьшению тяжести нежелательного явления. В популяции пациентов, когда лечение обычно приводит к определенному проценту нежелательных явлений или к определенному проценту неблагоприятных событий, которые являются тяжелыми, но лечение, назначенное для целей профилактики, вместо этого приводит к более низкому проценту неблагоприятных событий (т.е. более низкому или к сниженному риску нежелательных явлений) или более низкому проценту неблагоприятных событий, которые являются серьезными (т.е. более низкому или сниженному риску того, что неблагоприятное событие является серьезным).

В контексте пациентов, которым проводится трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, таким как пациенты, которые подвергаются миелоаблативному кондиционированию или кондиционированию пониженной интенсивности и получают аллогенные трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, нежелательное явление заболевания "трансплантат против хозяина" имеет по меньшей мере 25% риска, риск от 30 до 60%, риск от 35 до 55%, риск от 40 до 50% или риск от 45 до 65% и могут приводить к риску от 30 до 50% смертности, связанной с тяжелым лечением, которая является результатом всех нежелательных явлений. Профилактика неблагоприятной БТПХ или профилактика БТПХ высокой степени, например III или IV степени или индекса С или D, может снизить процентный риск неблагоприятного события или может снизить процентный риск, который приводит БТПХ к смертности, связанной с лечением, у пациента, которому проводится трансплантация. В некоторых вариантах осуществления введение такого антагониста $\alpha 4\beta 7$, как анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело, предотвращает БТПХ у пациента. В других вариантах осуществления введение такого антагониста $\alpha 4\beta 7$, как анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело, предотвращает интестинальное проявление БТПХ у пациента. В некоторых вариантах осуществления введение такого антагониста $\alpha 4\beta 7$, как анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело, предотвращает интестинальное проявление БТПХ у пациента, но не препятствует одному или более проявлениям БТПХ в коже или печени. В неко-

торых вариантах осуществления введение такого антагониста $\alpha 4\beta 7$, как анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело, уменьшает применение иммуносупрессивной терапии у пациента. В некоторых вариантах осуществления введение такого антагониста $\alpha 4\beta 7$, как анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело, пациенту, подвергающемуся алло-ТКСК, приводит к приживлению стволовых клеток. В некоторых вариантах осуществления введение такого антагониста $\alpha 4\beta 7$, как анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело, пациенту, подвергающемуся алло-ТКСК, приводит к приживлению стволовых клеток и эффекту "трансплантат против опухоли" (ТПО).

Антитело анти- $\alpha 4\beta 7$ является по существу чистым и, желательнее, практически гомогенным (т.е. свободным от загрязняющих белков и т.д.). "По существу чистое" антитело означает композицию, содержащую по меньшей мере около 90% антитела по массе, исходя из общей массы белка в композиции по меньшей мере около 95 или 97% по массе. "Практически гомогенное" антитело означает композицию, содержащую белок, в котором по меньшей мере около 99% по массе белка является специфическим антителом, например антителом анти- $\alpha 4\beta 7$, исходя из общей массы белка.

Антитело анти- $\alpha 4\beta 7$, ведолизумаб, гуманизованное моноклональное антитело, которое имеет связывающую специфичность по отношению к интегрину $\alpha 4\beta 7$, уже показаны для лечения пациентам с умеренно выраженным язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК). Ведолизумаб можно также применять в профилактике РТПХ. Ведолизумаб имеет новый специфический по отношению к кишечнику механизм действия. Связываясь с клеточно-экспрессируемым $\alpha 4\beta 7$, ведолизумаб является антагонистом $\alpha 4\beta 7$ и блокирует подмножество подвергающихся хомингу в кишечнике Т-лимфоцитов памяти от взаимодействия с молекулой клеточной адгезии типа "адрессин" в слизистых оболочках 1 (MAdCAM 1), которая экспрессируется на эндотелиальных клетках.

Несколько факторов связаны с ускоренной очисткой антител, в том числе присутствие антитела к лекарственному средству, пол, размер тела, сопутствующее применение иммунодепрессантов, тип заболевания, концентрация альбумина и степень системного воспаления. Кроме того, для многих из этих средств наблюдалась последовательная взаимосвязь между эффективностью и воздействием, в отличие от дозы лекарственного средства, таким образом, что более высокие концентрации лекарственного средства являются связанными с более высокой эффективностью. Важным объяснением этого наблюдения могут быть различия в выведении лекарственных средств. Например, большие злокачественным новообразованием подвергаются иммуносупрессивному лечению опухоли и лечению инфекции. Поэтому понимание детерминант выведения терапевтических антител у пациента, которому проводится трансплантация, может привести к оптимизации схем приема лекарственных средств.

В предыдущих исследованиях фармакокинетические, фармакодинамические свойства однократной дозы (насыщение рецепторов $\alpha 4\beta 7$), безопасность и переносимость ведолизумаба исследовали в диапазоне доз от 0,2 до 10 мг/кг у здоровых добровольцев (внутривенная [в/в] инфузия) (неопубликованные данные). После достижения пиковых концентраций концентрация ведолизумаба в сыворотке снижалась в целом биэкспоненциально до тех пор, пока концентрации не достигали приблизительно 1-10 нг/мл. После этого концентрации снижались нелинейно. Фармакокинетические, фармакодинамические свойства многократных доз ведолизумаба исследовали после в/в инфузий 0,5 и 2 мг/кг у пациентов с БК и инфузией 2, 6 и 10 мг/кг у пациентов с ЯК. Фармакокинетические свойства ведолизумаба обычно были линейными после в/в инфузий в диапазоне доз от 2 до 10 мг/кг у пациентов с ЯК. После введения нескольких доз быстрое и почти полное насыщение рецептора $\alpha 4\beta 7$ достигают после начальной дозы ведолизумаба.

Эффективность и безопасность индукции и поддерживающей терапии ведолизумабом были продемонстрированы у пациентов с БК в исследованиях GEMINI 2 (номер ClinicalTrials.gov, NCT00783692) и исследованиях GEMINI 3 (номер ClinicalTrials.gov, NCT01224171). Причинно-следственная связь (эффективность) ведолизумаба у пациентов с БК для индукционной и поддерживающей терапии была представлена в другом источнике.

Профилактика болезни "трансплантат против хозяина" (РТПХ) с помощью антагониста $\alpha 4\beta 7$.

Изобретение относится к способу лечения заболевания у пациента с помощью профилактики РТПХ или связанного с БТПХ нежелательного явления у пациента, который подвергается аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток, например, человека-пациента, например, подвергающегося алло-ТКСК. Пациент может быть взрослым человеком (например, 18 лет или старше), подростком или ребенком. Фармацевтическая композиция, содержащая анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело, может быть использована, как описано в настоящем документе, для лечения пациента, который подвергается трансплантации, пациента, больного злокачественным новообразованием, пациента с доброкачественным гематологическим заболеванием или профилактики РТПХ у субъекта, страдающего от него.

Тяжесть острой РТПХ измеряют в соответствии с модифицированными критериями Глюксберга (табл. 2) и индексом Международного регистра трансплантаций костного мозга (МРТКМ), модифицированного в соответствии с сетью клинических испытаний трансплантации крови и костного мозга (СКИ ТКМ), табл. 3. Клинические стадии и оценки РТПХ разделяют таким образом, как показано в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая стадия болезни "трансплантат против хозяина"

Стадия	Кожа	Печень	Кишечник
		Билирубин:	
		Единицы СИ	Диарея/день
		(стандарт. ед-цы)	
	Макулопапулезная сыпь <25% поверхности тела (а)	34-50 мкмоль/л (2-3 мг/дл)	>500 мл диареи/день
1			
	Макулопапулезная сыпь 25%-50% поверхности тела	51-102 мкмоль/л (3,1-6 мг/дл)	>1000 мл диареи/день
2			
	Сыпь >50% поверхности тела	103-225 мкмоль/л (6,1-15 мг/дл)	>1500 мл диареи/день
3			
	Генерализованная эритродермия с буллезным образованием	>255 мкмоль/л (>15 мг/дл)	Тяжелая боль в животе, с кишечной непроходимостью или без нее
4			

Таблица 2

Стадия болезни "трансплантат против хозяина" (модифицированный критерий Глюксберга)

Степень	Кожа	Печень	Кишечник
I	1-2 стадия	Нет	Нет
II	3 стадия или →	1 стадия или →	1 стадия
III	-	2-3 стадия или →	2-4 стадия
IV	4 стадия или →	4 стадия	-

Таблица 3

Критерий оценки тяжести болезни "трансплантат против хозяина", основываясь на индекс Международного регистра трансплантаций костного мозга (МРТКМ)

Индекс	Кожа		Печень		Кишечник	
	Стадия (макс.)	Степень сыпи	Стадия (макс)	Общий билирубин (μмоль/л)	Стадия (макс)	Объем диареи (мл/день)
A	1	<25%	0	<34	0	<500
B	2	25-50% или	1-2	34-102 или	1-2	550-1500
C	3	>50% или	3	103-255 или	3	>1500
D	4	волдырь или	4	>255 или	4	Тяжелая боль и кишечная непроходимость

Аллогенные гемопоэтические клетки, например алло-HSC, могут приживаться без РТПХ, только с РТПХ кожи, только с РТПХ печени, только РТПХ кожи и печени, без интестинальной РТПХ и только РТПХ кожи или печени, РТПХ не IV степени, РТПХ не III или IV степени, интестинальной РТПХ только 1 стадии или 2 стадии и РТПХ только 2-3 стадий кожи и/или печени, РТПХ только РТПХ I-II степени или без РТПХ или только с РТПХ кожи, только РТПХ с индексом А, только РТПХ с индексом А или Б, РТПХ без индекса С или D или любого из вышеперечисленных вместе с ТПО после введения антагониста α4β7, например антитела анти-α4β7.

Профилактика развития острой РТПХ может быть результатом уменьшения или блокирования направленной миграции аллореактивных Т-клеток в GALT, брыжеечные лимфатические узлы и/или слизистую оболочку ЖКТ. Профилактика РТПХ, например острой РТПХ, может считаться успешной, если

спустя около 50 дней, около 75 дней, около 90 дней, около 100 дней, около 110 дней, около 120 дней, около 150 дней или около 180 дней после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток, например алло-ТКСК, у пациента нет признаков острой РТПХ. В некоторых вариантах осуществления пациент, подвергающийся аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток, например алло-ТКСК, обрабатывается в режиме, который не включает дополнительное введение иммуносупрессивной терапии, например, без применения иммуносупрессивной терапии после лечения кондиционированием или после первоначального периода трансплантации, например непосредственно перед и/или сразу после, например, от 0 до 1 недели, от 0 до 2 недель, от 0 до 3 недель или от 0 до 4 недель, после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток.

Ремиссия определяется с помощью стандартных критериев Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): <5% бластных клеток, восстановления числа и отсутствия признаков экстрамедуллярной болезни. Ремиссия острой и/или хронической РТПХ может продолжаться около 4, около 5, около 6, около 9 или около 12 месяцев после алло-ТКСК.

Выживаемость без рецидивов РТПХ или без прогрессирования заболевания (ВББР) определяют как острую РТПХ 3-4 степени, хроническую РТПХ, требующую системной иммуносупрессии, рецидив или прогрессирование заболевания или смерть по какой-либо причине.

Приживление представляет собой процесс, при котором трансплантированные гемопоэтические клетки заселяются пациенту или устанавливаются в тканевой среде пациента, например подвергаются пролиферации, дифференцируются, начинают выполнять функцию, характерную для гематологической клетки, из которой она получена или запрограммирована на то, чтобы стать ею с сигналами созревания. Приживление алло-ТКСК измеряют путем количественного определения компонентов крови, таких как нейтрофилы и тромбоциты. Время приживления зависит от источника гемопоэтических стволовых клеток, например дольше в случае стволовых клеток пуповинной крови, чем в случае стволовых клеток периферической крови. Приживление нейтрофилов (восстановление абсолютного количества нейтрофилов [АКН]) определяется с помощью АКН $>500/\text{мм}^3$ в течение 3 последовательных дней или $>2000/\text{мм}^3$ в течение 1 дня. Первый день 3-дневного периода считается днем приживления нейтрофилов.

Средняя экспрессия $\alpha 4\beta 7$ на лимфоцитах периферической крови может быть измерена с помощью анализа ингибирования связывания MAdCAM-1-Fc до и после дозирования с антителом анти- $\alpha 4\beta 7$ (например, ведолизумаба) в аллогенной гемопоэтической клетке пациента, которому проводится трансплантация, например, миелоаблативной популяции алло-ТКСК.

Изменения биомаркеров крови или сыворотки, в том числе, но без ограничения этим, интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-17 (IL-17) и супрессора опухоленности 2 (ST2) и/или клеточных биомаркеров, в том числе, но без ограничения этим, ярких эффекторных Т-клеток памяти $\text{CD}8^+$, $\text{CD}38^+$, $\text{CD}8^+$ и Т-клеток памяти $\text{CD}4^+$, могут предсказывать наступление или тяжесть острой РТПХ. Обнаружение увеличения одного или более таких маркеров после алло-ТКСК может указывать на начало острой РТПХ. Обнаружение биомаркеров может быть осуществлено путем иммунологического анализа биомаркера, например путем связывания антитела с клетками, например клетками крови, экспрессирования биомаркера и измерения величины связывания антитела, например, с помощью проточной цитометрии или с помощью связывания антитела с растворимыми биомаркерами в сыворотке и измерения величины связывания антитела, например с помощью ELISA. Сравнение количества биомаркера с контрольным образцом, полученным на ранней стадии способа трансплантации или перед трансплантацией, или с заранее определенным стандартом, например количеством биомаркера в популяции пациентов, не подлежащих трансплантации, может указывать, изменено ли количество биомаркера, например увеличено. В некоторых вариантах осуществления введение антагониста $\alpha 4\beta 7$, такого как анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело, пациенту, подвергающемуся аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток, например алло-ТКСК, предотвращает изменение или увеличение одного или более из этих биомаркеров.

Пациенты могут быть исследованы, чтобы определить, являются ли они положительными для антител, направленных против антагониста $\alpha 4\beta 7$, такого как анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело, например положительного к антителу анти-ведолизумаб, в различные моменты времени, например в начале, в день 20 и день 100 после алло-ТКСК.

Пациенты могут быть исследованы на развитие РТПХ, требующей системной иммуносупрессии.

Антагонист $\alpha 4\beta 7$, такой как анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело, вводят в эффективном количестве, которое ингибирует связывание интегрина $\alpha 4\beta 7$ с его лигандом. В случае терапии эффективное количество будет достаточным для достижения желаемого профилактического эффекта (например, уменьшения или устранения направленной миграции аллореактивных Т-клеток в GALT, брыжеечные лимфатические узлы и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и снижения частоты или тяжести РТПХ). Эффективное количество антитела анти- $\alpha 4\beta 7$, например эффективного титра, достаточного для поддержания насыщения, например нейтрализации, интегрина $\alpha 4\beta 7$, может приводить к устойчивой блокаде $\alpha 4\beta 7$ во время инфузии гемопоэтических стволовых клеток. Антагонист $\alpha 4\beta 7$, такой как анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело, может быть введен в виде единичной дозы или многократных доз. Дозировка может быть определена способами, известными в данной области техники, и может зависеть, например, от возраста индивидуума, чувст-

вительности, переносимости и общего самочувствия. Примеры способов введения включают местные пути, такие как назальное или ингаляционное или трансдермальное введение, энтеральные пути, такие как посредством питательной трубки или суппозитория, и парентеральные пути, такие как внутривенное, внутримышечное, подкожное, внутриартериальное, внутрибрюшинное или интравитреальное введение. Подходящие дозы для антител могут составлять от примерно 0,1 массы тела до около 10,0 мг/кг массы тела на лечение, например, от около 2 до около 7 мг/кг, от около 3 до около 6 мг/кг или от около 3,5 до около 5 мг/кг. В конкретных вариантах осуществления вводимая доза составляет около 0,3, около 0,5, около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9 или около 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления ведолизумаб вводят в дозе 50, 75, 100, 300, 450, 500 или 600 мг. В некоторых вариантах осуществления ведолизумаб вводят в дозе 108 мг, от 90 до 120 мг, 216, 160, 165 мг, от 155 до 180 мг, 170 или 180 мг. В некоторых вариантах осуществления ведолизумаб вводят в дозе от 180 до 250 мг, от 300 до 350 мг или от 300 до 500 мг.

В случае антагониста $\alpha 4\beta 7$, такого как анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело, которое хранится в виде лиофилизированного твердого вещества, антитело перед введением восстанавливают в растворе, таком как вода для инъекции. При приготовлении для инфузии конечная лекарственная форма, например, после разбавления восстановленного антитела (например, в физиологическом растворе, раствора Рингера или системе для инфузий с 5% декстрозой) антитела анти- $\alpha 4\beta 7$ может составлять от около 0,5 до около 5 мг/мл для введения. Конечная лекарственная форма может находиться в концентрации от около 0,3 до около 3,0 мг/мл, от около 1,0 до около 1,4 мг/мл, от около 1,0 до около 1,3 мг/мл, от около 1,0 до около 1,2 мг/мл, от около 1,0 до около 1,1 мг/мл, от около 1,1 до около 1,4 мг/мл, от около 1,1 до около 1,3 мг/мл, от около 1,1 до около 1,2 мг/мл, от около 1,2 до около 1,4 мг/мл, от 1,2 мг/мл до около 1,3 мг/мл или от около 1,3 до около 1,4 мг/мл. Конечная лекарственная форма может находиться в концентрации около 0,6, 0,8, 1,0, 1,1, около 1,2, около 1,3, около 1,4, около 1,5, около 1,6, около 1,8 или около 2,0 мг/мл. В одном варианте осуществления общая доза составляет 75 мг. В одном варианте осуществления общая доза составляет 150, 225, 375 или 525 мг. В другом варианте осуществления общая доза составляет 300 мг. В одном варианте осуществления общая доза составляет 450 мг. В одном варианте осуществления общая доза составляет 600 мг. Доза антитела анти- $\alpha 4\beta 7$ может быть разведена в 250 мл солевого раствора, раствора Рингера или 5%-ный раствора декстрозы для введения.

Доза может быть введена пациенту за около 20, около 25, около 30, около 35 или около 40 мин.

Режим дозирования можно оптимизировать, чтобы привести к профилактике РТПХ или снижению риска тяжелого уровня степени или уровня индекса, например, III или IV степени, индекса С или индекса D РТПХ, перенесенной пациентом. В некоторых вариантах осуществления режим дозирования не изменяет отношения CD4 к CD8 в спинномозговой жидкости пациентов, получающих лечение. Например, антагонист анти- $\alpha 4\beta 7$ не нарушает иммунный надзор за нервной системой, например головным или спинным мозгом.

В одном варианте осуществления режим дозирования включает в себя начальную дозу за день до трансплантации аллогенных стволовых клеток (алло-ТКСК), последующую дозу приблизительно через две недели после начальной дозы и вторую последующую дозу приблизительно через шесть недель после начальной дозы. В одном варианте осуществления первоначальную дозу антитела анти- $\alpha 4\beta 7$ вводят по меньшей мере за 12 ч до инфузии аллогенных стволовых клеток. Хотя этот режим приема антитела анти- $\alpha 4\beta 7$ является применимым для индукционной дозы и графика ведолизумаб, одобренного для лечения болезни Крона или язвенного колита, у субъектов, подвергающихся аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток, таким, которым предоставляется режим кондиционирования, за которым следует трансплантация, например, алло-ТКСК, ожидается заметное изменение популяций Т-клеток с переменной экспрессией интегрина $\alpha 4\beta 7$ в течение периода после трансплантации. Кроме того, если пациент контактирует с инфекциями или БТПХ или имеет другие неблагоприятные последствия от процедуры трансплантации, может быть изменено выведение антитела анти- $\alpha 4\beta 7$. Например, если повреждение почек происходит от средств, применяемых для кондиционирования, лечение с помощью диализа может повысить выведение антител из кровотока. В качестве альтернативы после миелоаблативной терапии могут быть другие физиологические состояния, которые могут привести к неожиданно высокому выведению антитела анти- $\alpha 4\beta 7$ во время начальной терапии.

В некоторых вариантах осуществления анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело вводят перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических клеток, например алло-ТКСК. В некоторых вариантах осуществления антагонист $\alpha 4\beta 7$, такой как анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело, вводят пациенту до и после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток, например алло-ТКСК. В некоторых вариантах осуществления антагонист $\alpha 4\beta 7$, такой как анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело, вводят пациенту после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток, например алло-ТКСК, например, в течение 1 дня после, через от 1 до 2 дней после, через от 1 до 3 дней после, через от 2 до 3 дней после или через от 2 до 4 дней после, через 2 дня после, через 3 дня после, через 4 дня после, через 5 дней после, через 6 дней после или 7 дней после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток, например алло-ТКСК. Например, анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело, например ведолизумаб, может быть введено с помощью внутривенной инфузии в качестве начальной дозы за день до аллогенной

трансплантации гематопоэтических клеток, например алло-ТКСК, а затем снова через две и через шесть недель после начальной дозы.

Антагонист $\alpha\beta 7$, такой как анти- $\alpha\beta 7$ антитело, может быть введен индивидууму (например, человеку) отдельно или в сочетании с другим средством. Антагонист $\alpha\beta 7$, такой как анти- $\alpha\beta 7$ антитело, может быть введен до введения дополнительного средства, вместе с ним или после него. В одном варианте осуществления вводят более одного антагониста $\alpha\beta 7$, который ингибирует связывание интегрина $\alpha\beta 7$ с его лигандами. В таком варианте осуществления можно вводить средство, например моноклональное антитело, такое как анти-MAdCAM (например, анти-MКААСО-1) или моноклональное антитело анти-МАСЭ-1. В другом варианте осуществления дополнительное средство ингибирует связывание лейкоцитов с эндотелиальным лигандом в пути, отличном от пути $\alpha\beta 7$. Такое средство может ингибировать связывание, например, экспрессирующих хемокиновый (С-С мотив) рецептор 9 (CCR9), лимфоцитов с экспрессированным тимусом хемокином (ЭТХК или CCL25) или средством, которое предотвращает связывание LFA-1 с молекулой межклеточной адгезии (ММКА). Например, антитело анти-ЭТХК или анти-ССК9 или низкомолекулярный ингибитор CCR9, такой как ингибиторы, раскрытые в РСТ публикации WO 03/099773 или WO 04/046092, или антитело анти-ММКА-1 или олигонуклеотид, который предотвращает экспрессию ММКА, вводят в дополнение к составу по настоящему изобретению. В еще одном варианте осуществления один или несколько дополнительных активных ингредиентов (например, метотрексат или ингибитор кальцинейрина, например, такролимус или циклоспорин), обычно вводимых для профилактики РТПХ, в способе по настоящему изобретению можно вводить в сочетании с антагонистом $\alpha\beta 7$, таким как анти- $\alpha\beta 7$ антитело. В одном варианте осуществления доза совместно вводимого лекарственного вещества может быть уменьшена во времени в течение периода лечения с помощью такого антагониста $\alpha\beta 7$, как анти- $\alpha\beta 7$ антитело.

В некоторых вариантах осуществления совместно вводимый препарат представляет собой ингибитор кальцинейрина, такой как такролимус. В некоторых вариантах осуществления лечение ингибитором кальцинейрина начинается перед аллогенной трансплантацией гематопоэтических клеток, например алло-ТКСК, и продолжается по меньшей мере до дня 100. В одном варианте осуществления лечение такролимусом может начинаться во время кондиционирования в случае аллогенной трансплантации гематопоэтических клеток, например алло-ТКСК. Лечение такролимусом может обеспечить минимальную концентрацию около 1, около 2, около 3, около 4, около 5, около 6, около 7, около 8, около 9, около 10 или около 5-10 нг/дл. Лечение такролимусом может поддерживаться на терапевтических уровнях в течение около 2 недель, около 6 недель, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 100 дней после аллогенной трансплантации гематопоэтических клеток, например алло-ТКСК, если признаков РТПХ не наблюдается. Лечение такролимусом может быть прекращено примерно через около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 7 месяцев после трансплантации аллогенных гематопоэтических клеток, например алло-ТКСК.

В некоторых вариантах осуществления совместно вводимый препарат представляет собой метотрексат. В одном варианте осуществления метотрексат вводят пациенту при около 2, 4, 6, 8, 10 или 12 мг/м² в/в после трансплантации аллогенных гематопоэтических клеток, например алло-ТКСК (например, в дни 1, 3, 6 и 11). Количество метотрексата, вводимое пациенту, может быть модифицировано или удерживаться, основываясь на токсичности.

В одном варианте осуществления способ включает введение пациенту эффективного количества антитела анти- $\alpha\beta 7$. Если анти- $\alpha\beta 7$ антитело находится в составе, который находится в твердом, например сухом, состоянии, при этом способ введения может включать в себя этап превращения композиции в жидкое состояние. В одном аспекте сухая композиция может быть восстановлена, например, с помощью жидкости, как описано выше, для применения в инъекции, например внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции. В другом аспекте твердый или сухой состав может быть введен местно, например в патче, креме, аэрозоле или суппозитории.

Антагонист $\alpha\beta 7$, который представляет собой анти- $\alpha\beta 7$ антитело, может связываться с эпитопом по цепи $\alpha 4$ (например, гуманизированным МАт 21.6 (Bendig et al., патент США № 5840299), по цепи $\beta 7$ (например, FIB504 или гуманизированное производное (например, Fong et al., патент США № 7528236)) или с комбинаторным эпитопом, образованным с помощью ассоциации цепи $\alpha 4$ с цепью $\beta 7$. AMG-181 или другие антитела, описанные в патенте США № 2010/0254975, являются анти- $\alpha\beta 7$ антителами. В одном аспекте антитело связывает комбинаторный эпитоп на комплексе $\alpha\beta 7$, но не связывает эпитоп цепи $\alpha 4$ или $\beta 7$, если цепи не связаны друг с другом. Связывание интегрина $\alpha 4$ с интегрином $\beta 7$ может создать комбинаторный эпитоп, например, путем приближения остатков, присутствующих на обеих цепях, которые вместе образуют эпитоп, или путем конформационного воздействия на одну цепь, например цепь интегрина $\alpha 4$ или цепь интегрина $\beta 7$, сайт связывания эпитопа, который недоступен для связывания антитела в отсутствие соответствующего партнера интегрина или в отсутствие активации интегрина. В другом аспекте анти- $\alpha\beta 7$ антитело связывает и цепь интегрина $\alpha 4$, и цепь интегрина $\beta 7$ и, следовательно, является специфичным по отношению к комплексу интегрина $\alpha\beta 7$. Антитело анти- $\alpha\beta 7$ может связывать $\alpha\beta 7$, но не связывать $\alpha\beta 1$ и/или не связывать $\alpha_E\beta 7$, например. В другом аспекте анти-

$\alpha 4\beta 7$ антитело связывается с тем же или по существу с тем же эпитопом, что и антитело Act-1 (Lazarovits, A.I. et al., *J. Immunol.*, 133(4):1857-1862 (1984), Schweighoffer et al., *J. Immunol.*, 151(2):717-729, 1993; Bednarczyk et al., *J. Biol. Chem.*, 269(11):8348-8354, 1994). Клеточная линия Murine ACT-1 Hybridoma, которая продуцирует моноклональное антитело Act-1 мыши, была сдана на хранение в соответствии с положениями Будапештского договора от 22 августа 2001 г. от имени Millennium Pharmaceuticals, Inc., 40 Landsdowne Street, Cambridge, Mass. 02139, США, в Американской коллекции типовых культур, 10801 University Boulevard, Manassas, Va. 20110-2209, США, под регистрационным номером РТА-3663. В другом аспекте анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело представляет собой антитело человека или $\alpha 4\beta 7$ -связывающий белок, применяя CDR, предлагаемые в публикации заявки на патент США № 2010/0254975.

В одном аспекте антагонист $\alpha 4\beta 7$ представляет собой антитело анти-MAdCAM (см., например, патент США № 8277808, PF-00547659 или антитела, описанные в WO 2005/067620) или сконструированную форму лиганда, такую как химера MAdCAM-Fc, как описано в патенте США № 7803904.

В одном аспекте анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело ингибирует связывание $\alpha 4\beta 7$ с одним или несколькими его лигандами (например, молекулой типа "адрессин" в слизистых оболочках, например MAdCAM, например MAdCAM-1), фибронектином и/или белком стенки сосудов, участвующим в миграции и хоминге лимфоцитов (МАСЭ)). MAdCAM примата, не относящегося к человеку, описаны в РСТ публикации WO 96/24673, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством этой ссылки. В другом аспекте анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело ингибирует связывание $\alpha 4\beta 7$ с MAdCAM (например, MAdCAM-1) и/или фибронектином без ингибирования связывания МАСЭ.

В одном аспекте антитела анти- $\alpha 4\beta 7$ для применения в лечении представляют собой гуманизированные версии Act-1 антитела мыши. Подходящие способы получения гуманизированных антител хорошо известны в данной области техники. Как правило, гуманизированное анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело будет содержать тяжелую цепь, которая содержит три группы, определяющие комплементарность тяжелой цепи (CDR, CDR1, SEQ ID NO: 4, CDR2, SEQ ID NO: 5 и CDR3, SEQ ID NO: 6) антитела Act-1 мыши и подходящие каркасные области тяжелой цепи человека; и также содержат легкую цепь, которая содержит три CDR легкой цепи (CDR1, SEQ ID NO: 7, CDR2, SEQ ID NO: 8 и CDR3, SEQ ID NO: 9) антитела Act-1 мыши и подходящие каркасные области легкой цепи человека. Гуманизированное антитело Act-1 может содержать любые подходящие каркасные области человека, в том числе консенсусные каркасные области, с аминокислотными заменами или без них. Например, одна или несколько аминокислот каркаса могут быть заменены другой аминокислотой, такой как аминокислота в соответствующем положении в антителе Act-1 мыши. Константная область человека или ее часть, если они имеются, могут быть получены из легких цепей κ или λ и/или тяжелых цепей γ (например, $\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, $\gamma 4$), μ , α (например, $\alpha 1$, $\alpha 2$), δ или ϵ антител человека, в том числе аллельных вариантов. Конкретную константную область (например, IgG1), ее вариант или части можно выбрать для того, чтобы адаптировать эффекторную функцию. Например, мутировавшая константная область (вариант) может быть включена в слитый белок, чтобы минимизировать связывание с Fc-рецепторами и/или способность фиксировать комплемент (см., например, Winter et al., GB 2,209,757 B; Morrison et al., WO 89/07142; Morgan et al., WO 94/29351, Dec. 22, 1994). Гуманизированные версии антител Act-1 описывают в публикациях РСТ № WO 98/06248 и WO 07/61679, все идеи каждого из которых включены в настоящее описание посредством этой ссылки. Способы лечения с применением антител интегрин анти- $\alpha 4\beta 7$ описаны в публикациях U.S. 2005/0095238, U.S. 2005/0095238, WO 2012/151248 и WO 2012/151247.

В одном аспекте анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело представляет собой ведолизумаб. Ведолизумаб в/в (также называемый MLN0002, ENTYVIO™ или KYNTELES™) представляет собой гуманизированное антитело (Ig) G1 mAb, направленное против интегрин $\alpha 4\beta 7$ лимфоцитов человека. Интегрин $\alpha 4\beta 7$ медирует направленную миграцию лимфоцитов к слизистой оболочке ЖКТ, связанной с кишечником лимфоидной ткани (GALT), и брыжеечным лимфатическим узлам посредством адгезионного взаимодействия с молекулой клеточной адгезии типа "адрессин" в слизистых оболочках 1 (MAdCAM-1), которая экспрессируется на эндотелии брыжеечных лимфатических узлов и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Ведолизумаб связывает интегрин $\alpha 4\beta 7$, антагонизирует его адгезию к MAdCAM-1 и, таким образом, нарушает миграцию наивных Т-клеток в GALT и брыжеечные лимфатические узлы и подвергающихся хомингу в кишечнике лимфоцитов в слизистую оболочку ЖКТ.

В другом аспекте гуманизированное анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело для применения в лечении содержит варируемую область тяжелой цепи, содержащую аминокислоты от 20 до 140 SEQ ID NO: 1, и варируемую область легкой цепи, содержащую аминокислоты от 20 до 131 SEQ ID NO: 2 или аминокислоты от 1 до 112 SEQ ID NO: 3. При необходимости, может присутствовать подходящая константная область(и) человека. Например, гуманизированное анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело может содержать тяжелую цепь, содержащую аминокислоты от 20 до 470 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, содержащую аминокислоты от 1 до 219 из SEQ ID NO: 3. В другом примере гуманизированное анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело может содержать тяжелую цепь, содержащую аминокислоты от 20 до 470 из SEQ ID NO: 1, и легкую цепь, содержащую аминокислоты от 20 до 238 из SEQ ID NO: 2. Ведолизумаб каталогизирован в Chemical Abstract Service (CAS,

American Chemical Society, регистрационный номер 943609-66-3).

Замены в гуманизованном антителе анти- $\alpha 4\beta 7$ могут быть, например, мутациями в каркасных областях тяжелой и легкой цепей, такими как мутация изолейцина в валин на остатке 2 SEQ ID NO: 10; мутация метионина в валин на остатке 4 SEQ ID NO: 10; мутация аланина в глицин на остатке 24 SEQ ID NO: 11; мутация аргинина в лизин на остатке 38 SEQ ID NO: 11; мутация аланина в аргинин на остатке 40 SEQ ID NO: 11; мутация метионина в изолейцин на остатке 48 SEQ ID NO: 11; мутация изолейцина в лейцин на остатке 69 SEQ ID NO: 11; мутация аргинина в валин на остатке 71 SEQ ID NO: 11; мутация треонина в изолейцин на остатке 73 SEQ ID NO: 11 или любая их комбинация; и замещением CDR тяжелой цепи CDR (CDR1, SEQ ID NO: 4, CDR2, SEQ ID NO: 5 и CDR3, SEQ ID NO: 6) антитела Act-1 мыши; и замещением CDR легкой цепи на CDR легкой цепи (CDR1, SEQ ID NO: 7, CDR2, SEQ ID NO: 8 и CDR3, SEQ ID NO: 9) антитела Act-1 мыши.

Настоящее изобретение обеспечивает способ профилактики РТПХ при трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток, например аллогенных гемопоэтических стволовых клеток пациенту, которому проводится трансплантация, с помощью ведолизумаба. Способ включает в себя этапы введения начальной дозы 300 мг антитела анти- $\alpha 4\beta 7$ пациенту с гематологическим злокачественным новообразованием, например человеку, страдающему лейкозом, вводят алло-ТКСК через один день после первоначальной дозы ведолизумаба, введение последующей дозы 300 мг через две недели после начальной дозы и второй последующей дозы 300 мг через шесть недель после начальной дозы. В качестве альтернативы в некоторых вариантах осуществления изобретения доза антитела анти- $\alpha 4\beta 7$ составляет ниже, например, 75 или 150 мг или выше, например, 450 или 600, чем 300 мг.

Изобретение относится к анти- $\alpha 4\beta 7$ антителу для применения в профилактике БТПХ у пациента с трансплантацией аллогенных гемопоэтических клеток, например алло-ТКСК, причем применение включает введение начальной дозы антитела анти- $\alpha 4\beta 7$ за день до алло-ТКСК, через две недели после начальной дозы и через шесть недель после начальной дозы. Применение в профилактике может дополнительно включать введение такролимуса и/или метотрексата. В некоторых вариантах осуществления анти- $\alpha 4\beta 7$ антитело представляет собой ведолизумаб.

Изобретение будет более полно понято с помощью ссылки на следующие примеры. Однако их не следует рассматривать как ограничивающие объем изобретения. Все литературные и патентные цитаты включены в данное описание посредством ссылки.

Иллюстративные примеры

Пример 1.

Фаза 1b, открытое исследование, исследование с подбором дозы, предназначено для оценки безопасности, переносимости и клинической активности добавления ведолизумаба к стандартной профилактике болезни "трансплантат против хозяина" (БТПХ) (такролимус плюс кратковременный метотрексат) у взрослых пациентов, которые подвергаются аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТКСК). Определение дозы ведолизумаба основано на когортах, и после этого следует основанный на правилах план исследования с подбором дозы с фармакокинетическим (ФК) контролем. После определения допустимой дозы с приемлемым ФК когорта на этом уровне дозы может быть расширена для дальнейшей оценки переносимости и эффективности ведолизумаба.

Приемлемость определяется в период отбора, который может длиться до 28 дней перед днем -1 (обозначение дня первой в/в инфузии ведолизумаба). Пациенты, которые отвечают всем критериям приемлемости и предоставляют письменное информированное согласие, зачисляются в это исследование. Исследуемый препарат вводят первоначально в день -1 перед алло-ТКСК, а затем в дни +13 и +42 после алло-ТКСК. Пациенты, которые проходят миелоаблативную трансплантацию от неродственных доноров для лечения гематологических злокачественных новообразований и не достигшие 60-летнего возраста, имеют право на зачисление. После того как была определена рекомендуемая доза 2 фазы, когорта при этом уровне дозы может быть расширена, включив в нее дополнительных пациентов, получающих миелоаблативное кондиционирование или кондиционирование сниженной интенсивности "КСИ" (в возрасте менее или равном 75 лет), которые подвергаются либо связанным, либо неродственным аллогенным ТКСК для лечения гематологических злокачественных новообразований или миелопролиферативных новообразований.

Пациентов исключают из исследования, если они получали предварительные аллогенные трансплантаты или если они планируют пройти трансплантацию пуповинной крови, получают ex vivo обедненные Т-клетками гемопоэтические стволовые клетки (HSC), получают любые in vivo обедненные на Т-клетки антитела или КСИ (только в порции для подбора дозы). Пациентов с активным церебральным/менингеальным заболеванием, активным цитомегаловирусным (ЦМВ) колитом или признаками и симптомами прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) или любой истории ПМЛ также исключают. Кроме того, пациентов с доброкачественным гематологическим расстройством (например, апластической анемией, серповидноклеточной анемией, талассемией, анемией Фанкони) исключают в обеих частях исследования.

Для конечных точек ФК оцениваемым пациентом является тот, кто получает ведолизумаб и имеет

по меньшей мере один собранный образец ФК.

За пациентами, которые остаются в состоянии ремиссии, далее наблюдают с целью контроля безопасности и развития острой и хронической РТПХ в течение 1 года после алло-ТКСК или до смерти пациента или отзыва согласия или прекращения исследования со стороны спонсора. За всеми пациентами далее наблюдают с целью контроля за общей выживаемостью (ОВ) вплоть до смерти, отмены согласия, прекращения исследования спонсором или в течение максимум 1 года после того, как последний пациент зарегистрирован в исследовании. За пациентами следят до дня +100 (± 7 дней), когда они начинают производимый после курса лечения контроль за выполнением.

Повышение дозы начинают с приема низкодозной когортой ведолизумаба при 75 мг в/в в день -1 и в дни +13 и +42 после алло-ТКСК. Инфузию HSC осуществляют в день 0 (не ранее чем через 12 ч после завершения в/в инфузии ведолизумаба в день -1). Первого пациента в каждой когорте дозировки контролируют на дозолимитирующие токсичности (ДЛТ) с начала первой в/в инфузии ведолизумаба со дня -1 до дня +28 после алло-ТКСК (период наблюдения за ДЛТ), включая оценку восстановления нейтрофилов в день +28. Если первый пациент в первой когорте переносит ведолизумаб в/в при 75 мг и происходит приживление, тогда еще два пациента будут зачислены в первую когорту. Если ни один из первых трех пациентов не испытывает ДЛТ, следующая когорта получает ведолизумаб 300 мг в/в в день -1 и в дни +13 и +42 после алло-ТКСК. Если первый пациент в этой когорте переносит ведолизумаб в/в при 300 мг и происходит приживление, тогда еще два пациента зачисляют во вторую когорту. Если первые три пациента с 300 мг переносят лечение, не испытывая ДЛТ, то принимая решение о том, следует ли увеличить в/в дозу ведолизумаба в следующей когорте, руководствуются результатами ФК. Если один из первых трех пациентов в когорте испытывает ДЛТ, тогда зачисляют трех дополнительных пациентов на том же уровне дозы и контролируют ДЛТ со дня -1 по день +28. Если ни один из дополнительных пациентов не испытывает ДЛТ, то принимая решение о том, следует ли увеличить в/в дозу ведолизумаба в следующей когорте, руководствуются результатами ФК. Если у двух или более пациентов в когорте из либо трех, либо шести пациентов наблюдается ДЛТ, то в/в дозу ведолизумаба для следующей когорты из трех пациентов снижают. Эти пациенты будут контролироваться на ДЛТ таким же образом, как и пациенты в предыдущей когорте.

После определения допустимого уровня дозы с приемлемым ФК у пациентов, перенесших миелоаблативную трансплантацию от неродственных доноров для лечения гематологических злокачественных опухолей, когорту на этом уровне дозы можно расширить, включив примерно 18 дополнительных пациентов, подвергающихся миелоаблативному кондиционированию или кондиционированию сниженной интенсивности (КСИ), и получают либо связанные, либо несвязанные алло-ТКСК для лечения гематологических злокачественных новообразований или миелопролиферативных новообразований. Эта группа пациентов позволяла провести дальнейшую оценку переносимости и клинической активности ведолизумаба в/в.

Для оценки безопасности и переносимости ведолизумаба в/в получают жизненно важные признаки, физические и неврологические обследования, оценки нежелательных явлений (НЯ) и данные лабораторных анализов (химия, гематология и общий анализ мочи). Чтобы исключить пациентов с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией (ПМЛ), вводят вопросник оценки и минимизации риска для ПМЛ (ОМРП) при отборе и перед в/в введением ведолизумаба в дни -1 перед алло-ТКСК и в дни +13 и +42 после алло-ТКСК.

Последовательные образцы крови для оценки ФК ведолизумаба получают в заранее определенные моменты времени. ФК ведолизумаба анализируют для каждого из первых трех пациентов при каждом уровне дозы. Ожидается, что на временной график средней концентрации ведолизумаба будет влиять уровень целевого насыщения $\alpha 4\beta 7$. При условии, что $\alpha 4\beta 7$ является насыщенным, выведение ведолизумаба затем может быть линейным; при условии, что $\alpha 4\beta 7$ не является насыщенным, выведение ведолизумаба затем может быть нелинейным, что указывает на быстрое удаление из организма. Если выведение ведолизумаба является нелинейным при дозе 300 мг, то последующее дозирование для всех пациентов увеличивают приблизительно с шагом 150 мг (максимум до 600 мг), пока не будет достигнуто линейное выведение ФК.

Серийные образцы крови для определения сывороточной концентрации ведолизумаба и антиведолизумабного антитела и биомаркеров сыворотки (в том числе, но без ограничения этим, интерлейкина-6 [ИЛ-6], интерлейкина-17 [ИЛ-17] и супрессора опухоленности 2 [ST2]) получают в заранее определенные моменты времени. Кроме того, образцы крови будут собраны для выполнения проточной цитометрии для иммунофенотипирования клеток с целью измерения клеточных популяций, что определяют с помощью уровней различных клеточных биомаркеров (таких как эффекторные Т-клетки памяти $CD8^+$, $CD38^+$, $CD8^+$ и Т-клетки памяти $CD4^+$), а также для осуществления ингибирования MAdCAM-1-Fc в заранее заданных временных точках.

Токсичность оценивают в соответствии со Стандартными терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака (СТКНЯ НИР), версия 4.03, дата вступления в силу 14 июня 2010 г.

Пример 2.

Моделирование способом Монте-Карло проводили с популяционной фармакокинетической моделью концентрации ведолизумаба в сыворотке крови в клинических исследованиях. Моделирование включало индивидуальную и остаточную изменчивость в дополнение к эффектам массы и альбумина. Все остальные ковариаты устанавливали на их исходные значения. В этом исследовании моделировали 1000 взрослых пациентов. Альбумин и массу случайным образом отбирали из нормального распределения. Моделируемый режим дозирования представлял собой 75 мг ведолизумаба посредством 30-минутной в/в инфузии в дни -1, +13, +42 (т.е. дни 0, 14 и 43 относительно первой дозы).

Наблюдаемые данные трех пациентов, включенных в фазу 1b открытого исследования с подбором дозы (Пример 1), накладывали на данные моделирования (см. фиг. 3). "Нечеткость" области между зубчатыми линиями обусловлена остаточной изменчивостью. Фиг. 3 иллюстрирует измеренную и смоделированную концентрацию ведолизумаба в сыворотке крови с течением времени. На этой фигуре концентрация ведолизумаба у одного больного не достигала 10 мкг/мл, за исключением непосредственно после дозирования. Другой пациент сохранял больше чем 10 мкг/мл ведолизумаба в течение нескольких дней после второй дозы, но не первой дозы. Третий пациент сохранял больше чем 10 мкг/мл ведолизумаба в течение нескольких дней после первой дозы.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ профилактики болезни "трансплантат против хозяина" (РТПХ), где способ включает стадию введения пациенту, который является человеком, подвергающемуся аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТКСК), гуманизованного антитела со специфичностью связывания с интегрином $\alpha 4\beta 7$ человека,

где гуманизованное антитело вводят пациенту в соответствии со следующим режимом дозирования:

а) начальная доза 75 или 300 мг гуманизованного антитела в виде внутривенной инфузии за день до алло-ТКСК;

б) после этого вторая последующая доза 75 или 300 мг гуманизованного антитела в виде внутривенной инфузии примерно через две недели после начальной дозы;

с) после этого третья последующая доза 75 или 300 мг гуманизованного антитела в виде внутривенной инфузии примерно через шесть недель после начальной дозы;

гуманизованное антитело также представляет собой антитело IgG1 и содержит антигенсвязывающую область нечеловеческого происхождения и по меньшей мере часть антитела человеческого происхождения;

гуманизованное антитело имеет связывающую специфичность с комплексом $\alpha 4\beta 7$;

антигенсвязывающая область содержит CDR:

легкая цепь: CDR1 SEQ ID NO: 7, CDR2 SEQ ID NO: 8 и CDR3 SEQ ID NO: 9,

тяжелая цепь: CDR1 SEQ ID NO: 4, CDR2 SEQ ID NO: 5 и CDR3 SEQ ID NO: 6.

2. Способ по п.1, при котором режим дозирования приводит к РТПХ II степени, РТПХ I степени или отсутствию РТПХ.

3. Способ по п.1 или 2, при котором указанная профилактика приводит к устойчивой $\alpha 4\beta 7$ -блокаде во время инфузии гемопоэтических стволовых клеток.

4. Способ по п.1, при котором гуманизованное антитело вводят пациенту в течение около 30 мин.

5. Способ снижения частоты острой болезни "трансплантат против хозяина" (РТПХ), включающий стадию введения пациенту, который является человеком, подвергающемуся аллогенной трансплантации, гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТКСК), гуманизованного антитела со специфичностью связывания с интегрином $\alpha 4\beta 7$ человека,

где гуманизованное антитело вводят пациенту в соответствии со следующим режимом дозирования:

а) начальная доза 75 или 300 мг гуманизованного антитела в виде внутривенной инфузии за день до алло-ТКСК;

б) после этого вторая последующая доза 300 мг гуманизованного антитела в виде внутривенной инфузии примерно через две недели после начальной дозы;

с) после этого третья последующая доза 300 мг гуманизованного антитела в виде внутривенной инфузии примерно через шесть недель после начальной дозы;

гуманизованное антитело содержит антигенсвязывающую область нечеловеческого происхождения и по меньшей мере часть антитела человеческого происхождения;

гуманизованное антитело представляет собой IgG1 и имеет связывающую специфичность с комплексом $\alpha 4\beta 7$;

антигенсвязывающая область содержит CDR:

легкая цепь: CDR1 SEQ ID NO: 7, CDR2 SEQ ID NO: 8 и CDR3 SEQ ID NO: 9,

тяжелая цепь: CDR1 SEQ ID NO: 4, CDR2 SEQ ID NO: 5 и CDR3 SEQ ID NO: 6,

тем самым снижая частоту РТПХ.

6. Способ по п.5, при котором снижение частоты острой болезни "трансплантат против хозяина" (РТПХ):

(а) приводит к РТПХ I или II степени по модифицированному критерию Глаксберга, или к РТПХ сходной степени тяжести в другой системе подсчета баллов, или к отсутствию РТПХ; или

(б) составляет 50% уменьшения кумулятивной инцидентности и тяжести острой РТПХ II-IV степени или III-IV степени на день 100 по сравнению с лечением отдельно метотрексатом и ингибитором кальциневрина; или

(с) дает снижение смертности в течение 1 года по сравнению с лечением только метотрексатом и ингибитором кальциневрина.

7. Способ по любому из пп.1-6, при котором пациенту, который является человеком, совместно вводят такролимус и/или метотрексат.

8. Способ по любому из пп.1-7, при котором гуманизованное антитело восстанавливают из лиофилизированной композиции.

9. Способ по п.1, где гуманизованное антитело восстанавливают с получением стабильного жидкого состава.

10. Способ по любому из пп.1-9, где гуманизованное антитело имеет последовательность варибельной области тяжелой цепи с аминокислотами 20-140 последовательности SEQ ID NO: 1 и/или

последовательность варибельной области легкой цепи с аминокислотами 20-131 последовательности SEQ ID NO: 2.

11. Способ по п.10, где гуманизованное антитело имеет

тяжелую цепь, содержащую аминокислоты 20-470 последовательности SEQ ID NO: 1; и

легкую цепь, содержащую аминокислоты 20-238 последовательности SEQ ID NO: 2.

12. Способ профилактики реакции "трансплантат против хозяина" (РТПХ), где способ включает стадию введения пациенту, который является человеком, подвергающемуся аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), гуманизованного антитела со специфичностью связывания с интегрином $\alpha 4\beta 7$ человека,

где гуманизованное антитело вводят пациенту в соответствии со следующим режимом дозирования:

а) начальная доза 75 или 300 мг гуманизованного антитела в виде внутривенной инфузии за день до алло-ТГСК;

б) после этого вторая последующая доза 75 или 300 мг гуманизованного антитела в виде внутривенной инфузии примерно через две недели после начальной дозы;

с) после этого третья последующая доза 75 или 300 мг гуманизованного антитела в виде внутривенной инфузии примерно через шесть недель после начальной дозы;

где также гуманизованное антитело представляет собой ведолизумаб.

13. Способ снижения частоты возникновения острой реакции "трансплантат против хозяина" (РТПХ), где способ включает стадию введения пациенту, который является человеком, подвергающемуся аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), гуманизованного антитела со специфичностью связывания с интегрином $\alpha 4\beta 7$ человека,

где гуманизованное антитело вводят пациенту в соответствии со следующим режимом дозирования:

а) начальная доза 75 или 300 мг гуманизованного антитела в виде внутривенной инфузии за день до алло-ТГСК;

б) после этого вторая последующая доза 300 мг гуманизованного антитела в виде внутривенной инфузии примерно через две недели после начальной дозы;

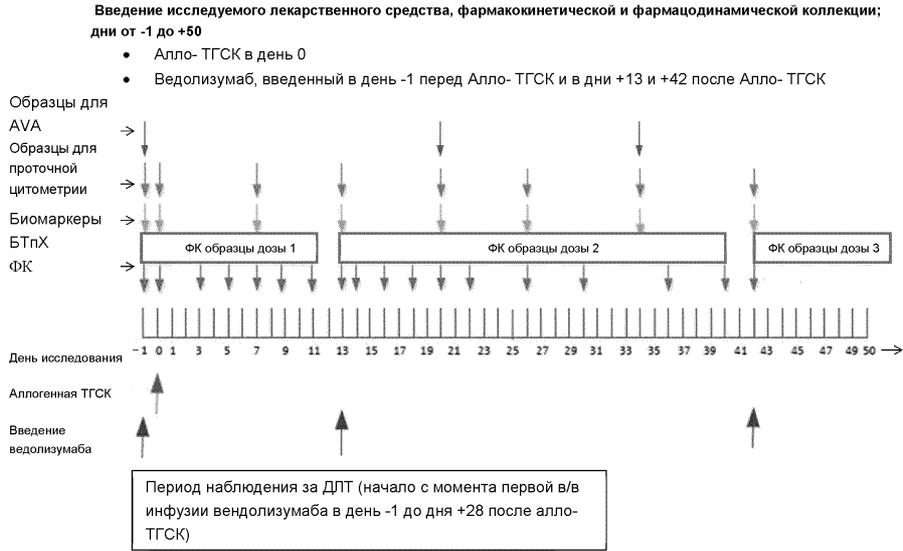
с) после этого третья последующая доза 300 мг гуманизованного антитела в виде внутривенной инфузии примерно через шесть недель после начальной дозы;

гуманизованное антитело содержит антигенсвязывающую область, отличную от человеческой, и по меньшей мере часть антитела человеческого происхождения;

гуманизованное антитело представляет собой ведолизумаб;

тем самым снижая частоту возникновения РТПХ.

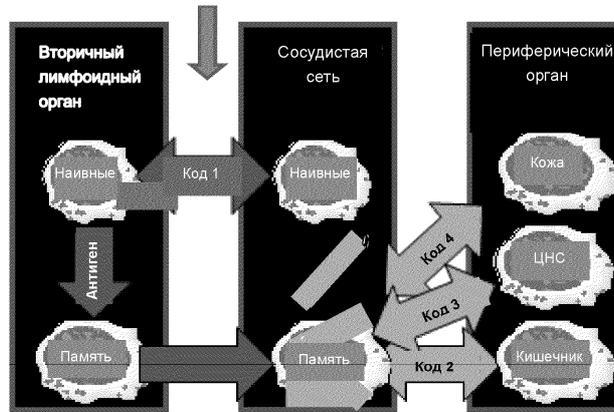
Обзор плана клинического исследования от дня -1 до дня +50



Алло-ТГСК=аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, АВА=анти-ведолизумабные антитела, ДЛТ=дозолимитирующая токсичность, БТпХ=болезнь «трансплантат против хозяина», в/в=внутривенный, ФК=фармакокинетический. Отбор ФК образцов у пациентов, которые были выписаны из больницы, будет согласован с посещением клиники и, следовательно, может быть не таким частым, как представлено на этом рисунке.

Фиг. 1

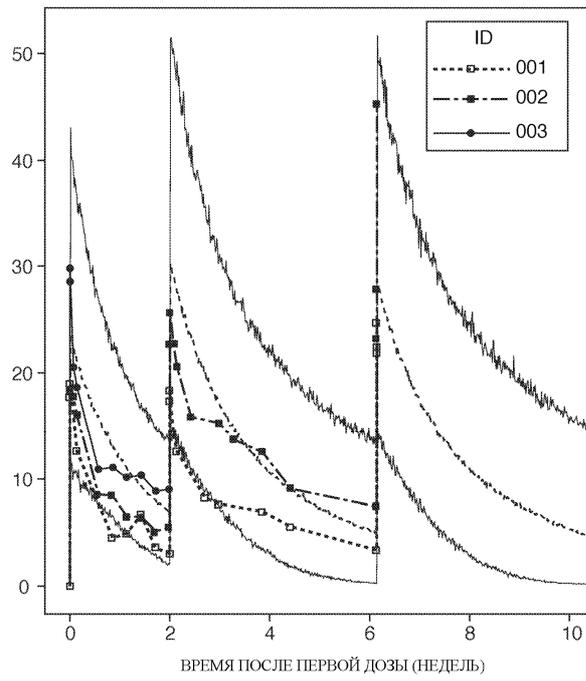
Блокирование взаимодействия $\alpha 4\beta 7$ /МКААдСО-1 в КАЛТ и БЛУ может уменьшать образование аллореактивных Т-клеток памяти, тем самым снижая частоту БТпХ.



Блокирование взаимодействия $\alpha 4\beta 7$ /МКААдСО-1 может уменьшить частоту БТпХ путем блокирования аллореактивных Т-клеток и других лейкоцитов от хоминга в кишечнике

Фиг. 2

КОНЦЕНТРАЦИЯ ВЕДОЛИЗУМАБА В
СЫВОРОТКЕ КРОВИ (мкг/мл)



Фиг. 3

